

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. med. W. BROSIG

EXPERIMENTELLE KONKREMENTBILDUNG
IN DEN ABLEITENDEN HARNWEGEN DURCH
INTESTINALE PERSORPTION GRANULÄRER
KUNSTSTOFFPARTIKEL

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolfgang Birkholz

aus Hummelshain Kr. Stadtroda

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548809_0111

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz

Direktor: Prof. Dr. med. W. BROSIG

Experimentelle Konkrementbildung in den ableitenden
Harnwegen durch intestinale Persorption granulärer
Kunststoffpartikel

Inauguraldissertation zur Erlangung der medizinischen
Doktorwürde an den Medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin.

Vorgelegt von: WOLFGANG BIRKHOLZ
aus Hummelshain Kr. Stadtroda

1971

Referent: Prof.Dr.med. W. BROSIG

Korreferent: Priv.Doiz.Dr.med. G. VOLKHEIMER



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 18. August 1971

A. Einleitung

Zur Frage der formalen Steingenese in den Harnorganen werden zwei Theorien angeführt, die Kristallisations- und die Matrixtheorie.

Beiden gemeinsam ist das Auftreten eines N u c l e u s, an dem sich die Steinbildung durch Ausfallen von Harnsalzen vollziehen soll. Als Nucleus kommt dabei unterschiedliches, überwiegend organisches, aber auch anorganisches Material in Frage.

In Betracht zu ziehen sind: Bakterien, abgeschilferte Epithelien und Zelldetritus, Fremdkörper, Fibrin, evtl. Kolloidkörperchen sowie Salzkristalle.

Unter Persorption versteht man den interzellulären Übertritt von ungelösten, kleinen festen Teilchen im Größenbereich von 5 bis 110 μm aus dem Dünndarmlumen in die subepithelialen Zellschichten mit nachfolgendem chylösen Abtransport. Über den Ductus thoracicus können diese Partikelchen dann in die Blutbahn gelangen.

Korpuskuläre Elemente, die nach alimentärer Aufnahme im Intestinaltrakt persorbiert (HERBST, 1844) und mit dem Urin eliminiert werden, (HIRSCH, 1906 und VOLKHEIMER, 1960-1963) sind bisher noch nicht als Kristallisationskern für die Konkrementbildung in den Harnorganen zur Diskussion gestellt worden.

Diese Möglichkeit der Steingenese sollte durch Tierexperimente mit Wistar - Ratten untersucht werden. Dazu galt

es festzustellen, ob korpuskuläre Elemente mit einer Größe von 5 bis 50 μm nach peroraler Applikation mit dem Urin ausgeschieden werden und ob diese Teilchen im Urin als Kristallisationskern für die Steinbildung in Betracht gezogen werden können.

B. Methoden und Experimente

I. Herstellung des gefärbten Kunststoffgranulats

Als geeignetes Versuchsmaterial von korpuskulärem Charakter und ausreichender Größe der Partikel (5 bis 50 μm) wurde Polyvinylchlorid (PVC) - Granulat gewählt. Um im Falle der Nierengängigkeit der PVC - Granula ihre Identifizierung im Urinsediment zu ermöglichen, wurden die Kunststoffpartikel mit Auramin, einem fluoreszierendem Farbstoff, gefärbt. Dadurch wurde erreicht, daß die PVC - Körner bei der mikroskopischen Betrachtung im ultravioletten Licht gelb aufleuchteten.

Zunächst wurde eine gesättigte wässrige Auraminlösung hergestellt, von der jeweils 200 ml in Zentrifugengläser dekantiert wurden. Diese wurden 20 Minuten lang zentrifugiert (3000 U/min.) und der Überstand in saubere Gläser abpipettiert. In letztere Gläser, die die durch Abpipettieren gewonnene Farbstofflösung enthielten, wurden 100 g PVC - Granulat gegeben.

Man folgte eine 48 - stündige Färbezeit.

Nach diesen zwei Tagen wurde dann mit der Wäsche des gefärbten Kunststoffgranulats in der Zentrifuge begonnen. Dazu wurde zunächst der Überstand aus allen Gläsern abgegossen und 100 ml aqua bidest. zugegeben. Anschließend wurde 15 Minuten lang zentrifugiert, danach der Überstand dekantiert; dann erfolgte eine erneute Zugabe von 100 ml aqua bidest., und es wurde wieder 15 Minuten zentrifugiert. Dieser Waschvorgang wurde solange wiederholt, bis kein Farbstoff mehr in Lösung ging, der Überstand also wasserklar blieb.

II. Tierversuche

Um Kontaminationen mit gefärbtem PVC - Granulat zu vermeiden, wurden die Tierversuche in anderen Räumen als die Färbung durchgeführt.

1. Prüfung der Nierengängigkeit des gefärbten PVC - Granulats:

Zwölf Wistar - Ratten von 200 bis 300 g Körpergewicht wurden mit einer Knopfkanüle jeweils 4 ml einer wässrigen PVC-Suspension in den Magen instilliert. Anschließend wurden die Tiere mit Pentobarbitalnatrium (60 mg/Kg Körpergewicht) narkotisiert.

Von einem Unterbauchmittelschnitt aus wurde die Harnblase so weit geöffnet, daß ein 6 Char. Ureterkatheter eingelegt werden konnte. Dann wurde die Blasenwand über dem Katheter in der Weise abgebunden, daß eine Manschette entstand und somit kein Blut in die Blase gelangen konnte.

Während der folgenden fünf Stunden wurde der Urin über den Katheter in ein Zentrifugengläschen abgeleitet. Dieses war mit einem Korkstopfen verschlossen, durch dessen zentrale Bohrung der Katheter lief. Anschließend wurde der 5-Stundenurin zentrifugiert.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden die Sedimente auf Objektträger ausgestrichen. Im ultravioletten Licht wurde nach fluoreszierenden PVC - Granula gesucht und mit Hilfe eines Meßokulars die Größe der nierengängigen PVC - Granula bestimmt.

2. Zur Klärung der Frage, ob granuläre Kunststoffpartikel eine Rolle bei der Konkrementbildung spielen, wurden folgende Versuche durchgeführt:

- a. Vierzehn Wistar - Ratten wurden täglich 3 ml einer wässrigen Suspension gefärbten PVC - Granulats in den Magen instilliert. Gleichzeitig erhielten die Tiere täglich 4-Aminobenzolsulfonamidthiazol (300 mg/Kg Körpergewicht) intraperitoneal injiziert. Die Ratten wurden jeweils nach fünf, zehn, und fünfzehn Tagen Versuchsdauer getötet.
- b. Fünfzehn Ratten wurden täglich 3 ml einer wässrigen Suspension gefärbten PVC - Granulats in den Magen instilliert. Die Tiere wurden jeweils nach fünf, zehn und fünfzehn Tagen Versuchszeit getötet.

- c. Fünfzehn Ratten wurde täglich 4-Aminobenzolsulfonamido-thiazol (300 mg/Kg Körpergewicht) intraperitoneal injiziert. Die Tiere wurden jeweils nach fünf, zehn und fünfzehn Tagen Versuchszeit getötet.

III. Zur histologischen Aufarbeitung des Materials wurden die Nieren aller getöteten Ratten in 5% Formol fixiert, in Paraffin eingebettet und dann Serienschnitte der Organe hergestellt.

Folgende Färbungen wurden durchgeführt:

Hämalaun - Eosin - Färbung

PAS - Reaktion zum Nachweis neutraler Mucopolysaccharide (McManus, 1948).

Hierbei oxydiert Perjodsäure 1,2 - Glykolgruppen zu Aldehydgruppen, die dann mit dem Schiff'schen Reagens dargestellt werden.

Die Reaktion mit kolloidalem Eisen als Modifikation der Müller'schen Methode (Mowry, 1958) zum Nachweis saurer Mucopolysaccharide.

C. Ergebnisse

1. Nach Instillation des gefärbten PVC - Granulats in den Magen von zwölf Ratten konnten in allen Fällen im Sediment

des 5-Stundenurins PVC - Körner nachgewiesen werden (Abb.1).

Die mit Hilfe eines Meßokulars durchgeführte Größen -
messung von insgesamt 180 PVC - Granula in den zwölf Se-
dimenten ergab, daß die Größenordnung der meisten nieren-
gängigen PVC - Partikel bei 10 bis 30 μm lag. Nur in zwei
Fällen konnten PVC - Körner mit einer Größe von etwa 40 μm
gefunden werden.

Aus Gründen der besseren Übersicht wurden die Meßwerte für
die graphische Darstellung auf Fünferzahlen auf-bzw. ab-
gerundet (Abb. 2).

Nachdem sichergestellt war, daß intestinal persorbiertes
PVC - Granulat zum Teil renal eliminiert wird, sollte nun
geklärt werden, ob derartige Kunststoffgranula die Funk-
tion eines Kristallisationskernes für die Konkrementbil-
dung in der Niere oder den ableitenden Harnwegen über -
nehmen konnten.

Nach täglicher Instillation des PVC - Granulats in den
Magen, kombiniert mit täglicher intraperitonealer Injek-
tion von Calciumchlorid und Phosphorsalz wurden folgende
Befunde erhoben:

Nach fünf Tagen Versuchszeit

Die Nieren der getöteten Versuchstiere zeigten keine ma-
kroskopischen Veränderungen.

Bei der Autopsie zeigten sich an einem Glomeruli
einige kleine mit Verdichtungen und ein großes mit
pelter Größe erkennen, die den von KOCH 1951 beschriebe-
nen Glomeruli ähnlich sind.

das Sammelrohrsystem, wiesen keine Besonderheiten auf.
Die Papillenkanälchen waren frei.

Nach zehn Tagen Versuchszeit

Von den getöteten Tieren hatten zwei eine Makrohämaturie.
Als Ursache der Blutung konnten in beiden Fällen steck-
nadelkopf-bis reiskorngroße Konkremente gefunden werden,
die jeweils in einem Nierenbecken lokalisiert waren.
Die Papillen waren von gelbweißer Farbe und spröder Be-
schaffenheit. In einem Falle war außerdem ein gut reis-
korngroßes Konkrement in der Harnblase vorhanden.
Die chemische Analyse eines der Nierenbeckenkonkremente
ergab Spuren von Calciumoxalat. Die pH-Werte des Urins
lagen zwischen 4,5 und 5.

Histologische Untersuchung

Festzustellen war, daß im Nierenbecken befindliche Konkre-
mente im allgemeinen beim Schneiden der Paraffinblöcke aus
diesen herausrachen, Löcher im Schnitt verursachen oder
das Schneiden gänzlich unmöglich machten. In einem Fall
gelang es jedoch, ein Konkrement, das der Papille anhaftete,
mitzuschneiden.

Die mikroskopische Betrachtung ergab folgenden Befund:
Im Zentrum des Konkrements findet man reichlich PVC -
Granulat, das durch seine strahlensartige Anordnung und
kristallähnliche Struktur deutlich zu erkennen ist.
Zur Peripherie hin ist es mantelförmig von einer amorpheren

Masse umgeben, die mehr oder weniger viele abgestorbene Zellen enthält. (Abb. 3)

Bei der mikroskopischen Untersuchung eines ungefärbten Schnittes im ultravioletten Licht ließen sich die im Zentrum des Steines gelegenen PVC - Granula durch ihre gelbleuchtende Fluoreszenz ebenfalls leicht identifizieren.

Um die im Hämalaun-Eosin - Präparat schwach rosa gefärbte, amorphe Masse näher zu untersuchen, wurde die PAS - Reaktion zum Nachweis neutraler Mucopolysaccharide durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß diese amorphe Masse zum Teil aus einem faserartigem Material bestand, welches neutrale Mucopolysaccharide enthielt. Das Material ergab ebenfalls eine positive Reaktion auf saure Mucopolysaccharide.

In den Hauptstücken (proximaler Tubulus, tubulus contortus I. Ordnung) des Nephron kommen stellenweise viele Kolloidkörperchen vor, besonders am Übergang von der pars contorta zur pars recta. Sie sind verschieden groß und geben eine positive Reaktion auf saure und auf neutrale Mucopolysaccharide. Je kleiner die Kolloidkörperchen sind, desto intensiver ist ihre Reaktion (Abb. 4).

Weiterhin sind in diesem Bereich zwiebelzellenartig geschichtete Körperchen zu beobachten, die das Lumen der Hauptstücke völlig ausfüllen können. Die benachbarten Zellen sind hier oft degenerativ verändert.

Diese Körperchen geben ebenfalls eine positive PAS - und Müller-Mowry - Reaktion. Verschiedene Hauptstück-epithelien im Bereich der pars contorta und am Übergang zur pars recta enthalten PAS - positive Körperchen (Abb. 5). Viele Epithelzellen weisen Degenerationszeichen auf. Daneben findet man jedoch auch zahlreiche Mitosen.

In verschiedenen Glomeruli sieht man im extravasalen Raum Kolloidkörperchen, die im Hämalaun-Eosin - Präparat intensiv rot gefärbt sind und eine schwach positive auf saure Mucopolysaccharide, jedoch keine PAS-Reaktion zeigen. (Abb. 6)

Nach fünfzehn Tagen Versuchszeit

Von den getöteten Tieren hatten drei eine Makrohämaturie. Hier wurden bei der Untersuchung der ableitenden Harnwege feinkörnige Konkreme in den Nierenbecken gefunden. Außerdem waren die Papillen der Nieren aller Ratten von gelbweißer Farbe und spröder Beschaffenheit (Abb. 7).

Die histologische Untersuchung der Nieren derjenigen drei Ratten, die durch Blutharnen aufgefallen waren, erwies sich als unmöglich, da sich die Organe nach der Paraffineinbettung - offenbar wegen der harten Konsistenz des Steinmaterials - nicht schneiden ließen.

An den Nieren der übrigen Tiere war bis auf die Feststellung, daß sie wesentlich kleiner als die der oben genannten Tiere waren, makroskopisch kein besonderer Befund zu erheben.

Ihre histologische Untersuchung zeigte eine in den Papillenkanälchen auftretende faserige Masse, die eine positive Reaktion auf saure und neutrale Mucopoly - saccharide gab. Konkreme mit PVC - Granulat im Zentrum wurden hier nicht gefunden.

An der Mark-Rinden-Grenze sind viele zwiebelschalen - artig geschichtete Körperchen zu finden, die das Lumen der Hauptstücke zumeist ausfüllen (Abb. 8).

Die Epithelien sind in diesem Bereich stellenweise nekrotisch. Kolloidkörperchen kommen in den Hauptstücken, am Übergang vom gewundenen zum geraden Abschnitt, und im extravasalen Raum der Glomeruli vor.

3. Nach alleiniger Instillation von 3 ml einer wässrigen Suspension gefärbten PVC - Granulats konnten folgende Befunde erhoben werden:

Die Ratten wurden jeweils nach fünf, zehn und fünfzehn Tagen getötet. Die Nieren dieser Tiere wiesen keine makroskopischen Veränderungen auf.

Die histologische Untersuchung zeigte, daß in den Nieren nach zehn- und fünfzehntägiger Versuchszeit zwiebelschalenartig geschichtete Körper in den Hauptstücken am Übergang vom gewundenen zum geraden Abschnitt zu finden sind. Die angrenzenden Epithelien waren dabei zum Teil schwer geschädigt. Kolloidkörperchen kamen in den Glomeruli vor. Der Harn-pH der Versuchstiere lag bei 5 bis 5,8.

4. Nach alleiniger, täglicher Gabe von 4-Aminobenzolsulfonamidothiazol (300 mg/Kg Körpergewicht intraperitoneal) konnten folgende Befunde erhoben werden:

Auch bei diesen Tieren, die jeweils nach fünf, zehn und fünfzehn Tagen getötet wurden, waren die Nieren makroskopisch unauffällig.

Bei der histologischen Untersuchung befand sich in allen Fällen in den Papillenkanälchen eine faserartige Substanz, die eine positive PAS- und Müller-Mowry - Reaktion gab. Die Sammelrohre und vorgeschaltete Nephronabschnitte waren zum Teil stark erweitert.

Die Hauptstücke wiesen an gleicher Stelle wie in den anderen Versuchen wieder geschichtete Körper auf. Auch die in den Glomeruli lokalisierten Kolloidkörperchen kamen wieder vor. Eigentliche Konkreme in den Nierenbecken oder der Harnblase fehlten jedoch unter den Versuchsbedingungen wie sie in Abschnitt 3 und 4 beschrieben sind.

D. Diskussion

Der Physiologe G. HERBST berichtete 1844 über Versuche, bei denen Hunden eine Stärkemehlsuspension in den Magen eingeflößt worden war. Drei Stunden später konnten strukturell unveränderte Stärkekörner im Chylus und Blut

nachgewiesen werden. Durch diese Experimente wurde die Möglichkeit eines Übertritts von festen, ungelösten großkorpuskulären Elementen aus dem Dünndarmlumen in das Stroma der intestinalen Mukosa mit nachfolgendem chylösen Weitertransport und Einschleusung in die Blutbahn via Ductus thoracicus entdeckt. Dieser Vorgang ging unter der Bezeichnung "HERBST - Effekt" in die Literatur ein.

R. HIRSCH konnte 1906 die Untersuchungsergebnisse von HERBST bestätigen und darüberhinaus erstmals feststellen, daß solche vom Intestinaltrakt aus persorbierten Partikel mit dem Urin ausgeschieden werden. Stärkekörner mit einer Größe von 20 bis 100 μm , die in größeren Mengen peroral zugeführt worden waren, wurden von gesunden Versuchspersonen und Hunden renal eliminiert und konnten in strukturell unveränderter Form im Urin nachgewiesen werden.

Diese damals stark angezweifelte experimentellen Ergebnisse wurden 1911 von VERZAR an Hand von Selbst- und Tierversuchen erneut bestätigt.

VOLKMEIER (1960, 1961, 1963) und VOLKMEIER u. JOHN (1962) konnten durch Versuche an Munden die Befunde obengenannter Autoren ebenfalls experimentell sichern. Sie fanden, daß das von Stärkekörnern her bekannte Verhalten auch für Polyvinylchloridkörner (PVC-Körner) mit einer Größe von 5 bis 110 μm gilt. Ebenso trifft es zu für verschiedene andere als Modellkörper benutzte Korpuskeln, wie zum Bei-

spiel lyophilisierte Muskelfasern, Diatomeen, Parasiten-
eier, Pflanzen- und Hefezellen sowie Pollen.

Über die Perorption und Ausscheidung von *Candida albicans* berichteten KRAUSE et al. (1969).

Unsere eigenen Versuche mit auraningefärbtem PVC-Granulat bestätigen die Befunde der genannten Autoren. Die Größe der PVC - Körner, die im Sediment eines 5-Stundenurins bei Ratten gemessen wurde, lag in der Mehrzahl der Fälle zwischen 10 und 30 μm . Nur selten konnten Granula mit einem Durchmesser von 40 μm gefunden werden.

Offensichtlich bestehen hier Unterschiede von einer zur anderen Tierespezies, denn VOLKHEIMER (1963) beobachtete PVC - Kügelchen von 70 μm im Urinsediment von Hunden, denen er vorher PVC - Korpuskeln verfüttert hatte.

Nachdem gesichert war, daß PVC - Granula von bestimmter Teilchengröße nach Instillation in den Rattenmagen mit dem Urin ausgeschieden werden, sollte geklärt werden, ob solche Kunststoffpartikel als Kristallisationskern für die Harnsteinbildung in Frage kommen. Dazu wurde Ratten, bei gleichzeitiger intraperitonealer Gabe von 4-Amino - benzolsulfonamidothiazol, täglich PVC - Granulat in den Magen instilliert.

Den Versuchen von KOCH und HAASE (1952) zufolge kann man mit gewissen Sulfathiazolen Steinbildungskrisen bei Tieren auslösen. Die Autoren konnten Befunde erheben, die darauf

hindeuten, daß dieses krisenhafte Geschehen mit Durchblutungsstörungen der Niere, besonders in den glomerulären Kapillaren einhergeht. Daraus resultieren Permeabilitätsstörungen dieser Gefäße sowie das Auftreten der auch von uns gefundenen Kolloidkörperchen in der Bowman'schen Kapsel. Weitere typische Formelemente, die neben den Kolloidkörperchen als morphologische Kennzeichen der Konkrementbildungskrise auftreten, sind die sogenannten Sphäro- und Mikrolithen, deren Bezeichnung ihrer Größe entsprechend erfolgt. Von ihnen ist bekannt, daß sie sich am Aufbau von Konkrementen beteiligen. Ursächlich verantwortlich für die Durchblutungsstörungen und damit auch für die Steinbildungskrisen sollen Noxen unterschiedlicher Art sein, unter anderem auch einige Sulfonamide.

Während in einer Arbeit von HAASE (1958) die Dosierung von Sulfathiazol mit 1 g/Kg Körpergewicht angegeben ist, beschränkten wir uns auf die tägliche intraperitoneale Injektion von 300 mg/Kg Körpergewicht, einer Dosis, die von den Ratten gut vertragen wurde.

Bei der kombinierten Gabe von 4-Aminobenzolsulfonamidothiazol und PVC - Granulat konnten wir nach einer Versuchsdauer von zehn bzw. fünfzehn Tagen im Nierenbecken und vereinzelt auch in der Harnblase regelrechte Konkreme-
nte finden. Wurde hingegen 4-Aminobenzolsulfonamidothiazol allein appliziert, PVC - Granulat also weggelassen, so kam es nicht zur Bildung von Steinen. Wahrscheinlich war die Sulfa -

thiazolnoxe unterschwellig, so daß erst mit dem Vorhandensein von PVC - Granulat im Urin als Kristallisationskern eine Steinbildung in Gang kam.

Andererseits bewirkte die wiederholte Instillation von PVC - Granulat allein auch keine Konkrementbildung.

Für die Kristallisation im Urin gelöster Stoffe an einem Kern spielt die Eigenart des Kristallisationskerns (MATSUO, 1966) und sicher auch die Zusammensetzung des Urins eine große Rolle. Wesentlich für die Steinbildung scheint der Mucoproteidgehalt des Urins zu sein.

Nach Gabe von Parathyreoidea - Extrakt nimmt der Mucopolysaccharidgehalt des Serums zu. An Hyperparathyreoidismus erkrankte Menschen haben eine etwa zehnmal so hohe Mucopolysaccharidkonzentration im Urin wie gesunde Individuen (SNAPPER und GECHMAN, 1960).

Einen gegenüber der Norm auf das drei- bis vierfache erhöhten Mucoproteidspiegel findet man im Urin von Steinkranken. (BOYCE und SWANSON, 1955)

Offenbar verändert die Applikation von Sulfathiazol den Urin in einer Weise, daß sich jetzt Konkreme an PVC - Körnern bilden können. Diese dürften sich wohl wieder an so entstandene Mikrokonkremente anlagern.

Das Zentrum solcher experimentell gebildeter Konkreme, besteht aus PVC - Granulat, die Peripherie dagegen aus

einem relativ breiten Mantel von Mucoproteid, der saure und neutrale Mucopolysaccharide sowie eingelagertes Sulfathiazol als Bestandteile enthält.

Die genaue Herkunft des Mucoproteids ist noch unklar. Seine direkte Ultrafiltration oder die Ultrafiltration von Stoffen, aus denen es dann entsteht, wäre denkbar. Die Bildung von Mucoproteid in den Zellen des Nephron oder des Sammelrohrsystems im Sinne einer zelleigenen Leistung käme ebenfalls in Frage.

KOCH, HAASE und JEBEL verbinden, wie schon oben erwähnt, das Auftreten von geformten Elementen im extravasalen Raum des Glomerulus, den sogenannten Kolloidkörperchen, mit der Steinbildung. Die Entwicklung eines Konkrements ginge, bei der durch Sulfathiazol ausgelösten Steinbildung, vom Kolloidkörperchen über die Form der Sphäro- und Mikrolithen.

Um etwas über die Natur dieser Formelemente zu erfahren, die wir in unserem Material ebenfalls beobachten konnten, führten wir die PAS - Reaktion zum Nachweis neutraler und die Reaktion mit kolloidalem Eisen zum Nachweis saurer Mucopolysaccharide durch.

Dabei zeigte sich, daß die Kolloidkörperchen im extravasalen Raum des Glomerulus keine PAS - Reaktion, wohl aber eine schwach positive Reaktion auf saure Mucopolysaccharide geben. Hingegen sind ähnliche Körper, die im Haupt -

stück, am Übergang vom gewundenen zum geraden Abschnitt zu finden sind, sowie große, geschichtete Körper, die den Mikrolithen von KOCH und HAASE (1953) entsprechen, mit beiden Reaktionen darstellbar.

Dabei fallen in vielen Hauptstückepithelien des gewundenen Abschnittes und seines Überganges zum geraden Bereich PAS - positive Granula auf.

GASSER et al. (1968) wiesen in elektronenmikroskopischen Studien auf eine starke Vakuolisierung von Hauptstück - epithelien nach Gaben von toxischen Dosen Dihydrotachysterin (0,5 mg/Kg Körpergewicht) hin. Später kam es zum Auftreten von Calciumpräzipitaten, vorwiegend in PAS - positiven Cytoplasmasubstanzen und in Mitochondrien.

Weiterhin traten Schädigungen der Hauptstückepithelien auf.

MATSUO (1966) berichtete über die Gegenwart von Mucopolysacchariden in Verkalkungsherden der Niere.

Auch in unseren lichtmikroskopischen Präparaten sind die Hauptstückepithelien, welche PAS - positive Körner enthalten, häufig schwer geschädigt. Letzten Endes dürften sie in das Lumen desquamieren. Die im Bereich der betroffenen Hauptstückabschnitte oft anzutreffenden Mitosen weisen auf einen solchen Zellverlust und einen regen Zellersatz hin.

Es ist daher anzunehmen, daß die Abstoßung von Hauptstückepithelien, die PAS - positive Granula enthalten, einen großen Anteil der mucopolysaccharidhaltigen Substanz, also Mucoproteid liefert.

E. Zusammenfassung

1. Ratten wurde eine wässrige Suspension mit Auramin gefärbten PVC - Granulats in den Magen instilliert. Anschließend wurde der Urin fünf Stunden lang über einen in die Harnblase eingebundenen Katheter abgeleitet.

Im Sediment dieses Urins konnten PVC - Körner mit einer Größe von zumeist 10 bis 30 μ m gefunden werden, die im ultravioletten Licht eine gelbe Fluoreszenz geben.

2. Fünf bis fünfzehn Tage lang erhielten Ratten täglich 300 mg pro Kg Körpergewicht 4-Aminobenzolsulfonamidothiazol intraperitoneal injiziert. Gleichzeitig wurde ihnen täglich eine wässrige Suspension mit Auramin gefärbten PVC - Granulats in den Magen instilliert. Zehn und fünfzehn Tage nach Beginn dieser Behandlung kam es in verschiedenen Fällen zur Steinbildung in den Nierenbecken und in einem Fall in der Harnblase.

Im Zentrum eines solchen Konkrementes, das histologisch aufgearbeitet werden konnte, andere waren zu hart, um geschnitten zu werden, fand sich PVC - Granulat, umgeben von einer amorphen Masse, die sich unter anderem aus einem faserartigen Material aufbaute, in dem saure und neutrale Mucopolysaccharide nachgewiesen werden konnten, wobei es sich also um Mucoprotein handelt.

Als Quelle der neutralen Mucopolysaccharide kommen die Epithelien des gewundenen Abschnittes des Hauptstückes und der geraden Abschnitt in Frage.

Kleine Körperchen mit leichter Reaktion auf saure Mucopolysaccharide - sogenannte Kolloidkörperchen - können schon im extravasalen Raum des Glomerulus beobachtet werden.

3. Die fünfzehn Tage dauernde Gabe von PVC - Granulat allein oder von 4-Aminobenzolsulfonamidothiazol allein in der angegebenen Dosierung führte nicht zur Bildung eigentlicher Konkreme. Dagegen kam es jedoch zum Auftreten von Mucoproteid in den Harnkanälchen.

Abb.1. Sediment eines 5-Stundenurins, gewonnen nach Instillation des gefärbten PVC - Granulats in den Magen. Es sind drei PVC - Granula erkennbar. Hellfeld, Originalvergrößerung 100fach.

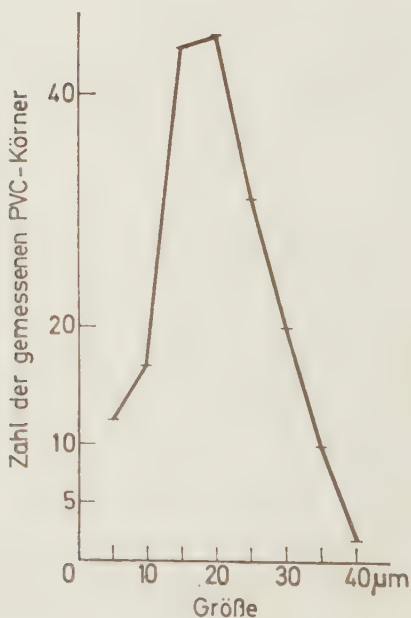


Abb.2. Graphische Darstellung der Größenverteilung der nierengängigen PVC - Körner. Die meisten Teilchen haben eine Größe von 10 bis 30 µm.

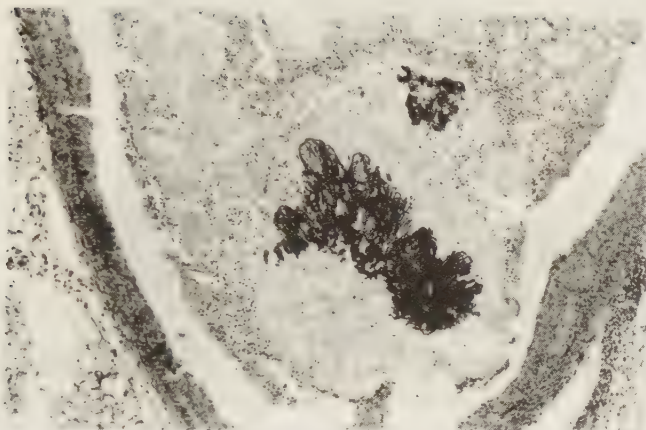


Abb.3. Zehn Tage nach Versuchsbeginn (täglich PVC - Granulat und 4-Aminobenzolsulfonamidothiazol). In Bildmitte erkennt man ein im Nierenbecken gelegenes Konkrement. Im Zentrum strahlenartig angeordnetes PVC - Granulat, von amorpher, an abgestorbenen Zellen reicher Substanz umgeben. Freier Raum zwischen Konkrement und Wand des Nierenbeckens.
H. - E.-Färbung, Originalvergrößerung 25fach.

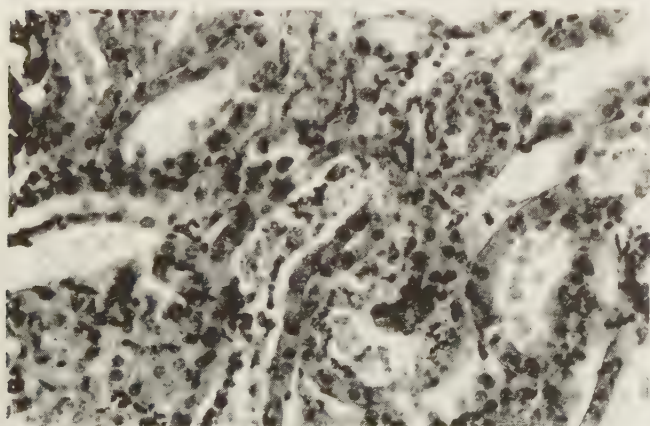


Abb.4. Zehn Tage nach Versuchsbeginn (täglich PVC - Granulat und 4-Aminobenzolsulfonamidothiazol). Mark-Rindengrenze. In mehreren Hauptstücken (proximaler Tubulus) sog. Kolloidkörperchen, die eine um so intensivere PAS-Reaktion geben, je kleiner sie sind. PAS-H., Originalvergrößerung 100fach.

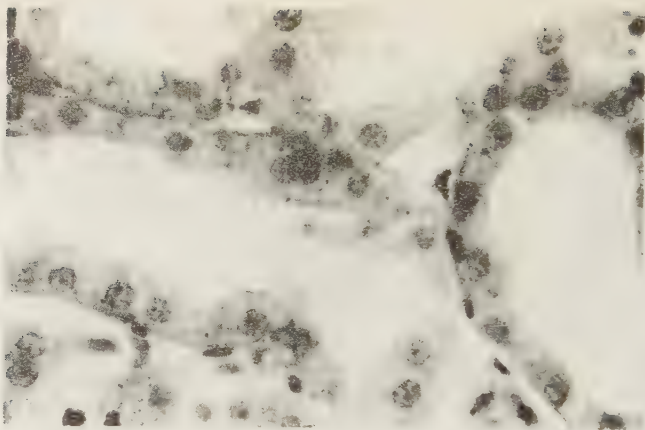


Abb.5. Zehn Tage nach Versuchsbeginn (täglich PVC - Granulat und 4-Aminobenzolsulfonamidothiazol). Viele Hauptstückepithelien enthalten PAS - positive Körner. Im Lumen sieht man einige große Kolloidkörperchen ohne PAS - positive Reaktion, daneben ein kleines mit intensiver Reaktion.
PAS-H., Originalvergrößerung 250fach.

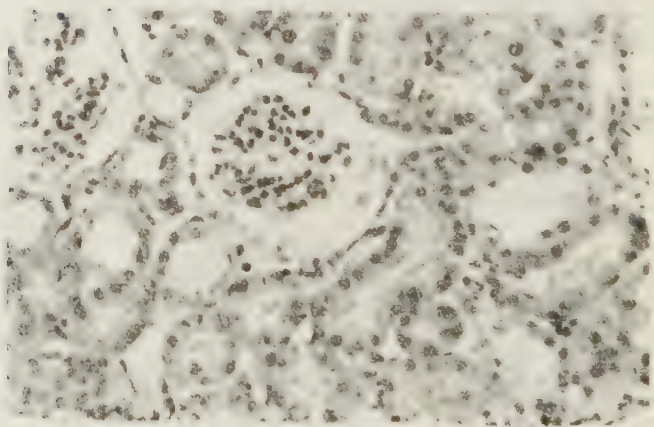


Abb.6. Zehn Tage nach Versuchsbeginn (täglich PVC - Granulat und 4-Aminobenzolsulfonamidothiazol). In Bildmitte ein Glomerulus. Im extravasalen Raum erkennt man mehrere Kolloidkörperchen.
H. - E.-Färbung, Originalvergrößerung 100fach.

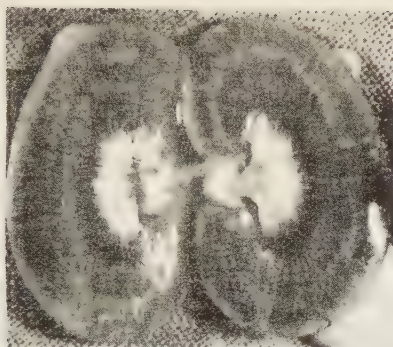


Abb.7. Fünfzehn Tage nach Versuchsbeginn (täglich PVC - Granulat und 4-Aminobenzolsulfonamidothiazol). Weißgelbliche Papillen von spröder Beschaffenheit ("Verkalkung").

Der helle Saum an der Mark-Rindengrenze entspricht den geschichteten Körperchen am Übergang vom gewundenen zum geraden Anteil in den Hauptstücken.

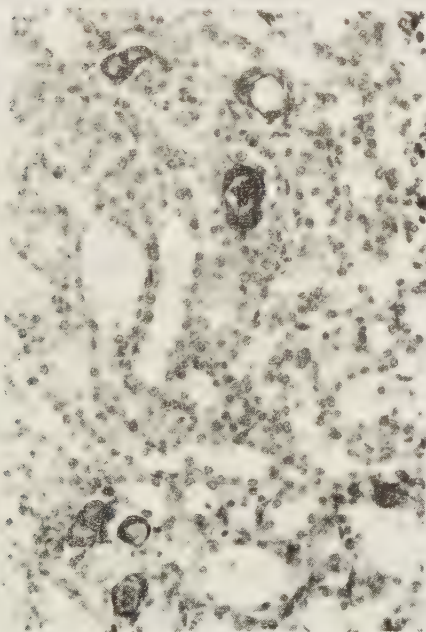


Abb.8. Fünfzehn Tage nach Versuchsbeginn (täglich PVC - Granulat und 4-Aminobenzolsulfonamidothiazol). Mark-Rindengrenze: Zwiebelschalenartig geschichtete Körper, die das Lumen der Hauptstücke zumeist völlig ausfüllen. PAS-H., Originalvergrößerung 100fach.

F. Literatur

BOSHAMER, K.: Morphologie und Genese der Harnsteine.

In: Handbuch der Urologie, hrsg. von K. BOSHAMER, H.-K.

BÜSCHER, J. COTTET, A. GACA, O. HENNIG und J.H.J. van der
VUURST de VRIES. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.

BOYCE, W.H. and GARVEY, F.K.: Amount and nature of organic
matrix in urinary calculi. J.Urol. 76, 213-227 (1956).

BOYCE, W.H. and KING, J.S.Jr.: Crystallmatrix interrelations
in calculi. J.Urol.Balt. 81, 351-365 (1959).

BOYCE, W.H. and SWANSON, M.: Biocolloids of urine in health
and in calculous disease. II. Electrophoretic and biochemical
studies of a mucoprotein insoluble in molar sodium chloride.
J.clin.Invest. 34, 1581-1591 (1955).

BROSIG, W.: Ätiologie der Nierensteine. Vortrag gehalten
beim Amerikanisch-Deutschen Chirurgenkongress des American
college of surgeons in Verbindung mit der Deutschen Gesell-
schaft für Chirurgie. München, 26.-29. Juni 1968.

GASSER, G. , LUNGLMAYR, G. und WALDHÄUSL, W.: Zur Elektro -
nenmikroskopie der Nephrocalcinose. Urologe 7, 64-68 (1968)

GASSER, G. , KENNER, TH. und WALDHÄUSL, W.: Experimentelle
Untersuchungen zur Nephrocalcinose. Urologe 7, 68-71 (1968)

HERBST, E.F.G.: Das Lymphgefäßsystem und seine Verrichtungen
Göttingen 1844, S. 333-337.

HIRSCH, R.: Ueber das Vorkommen von Stärkekörnern im Blut
und im Urin. Z.exper.Path. 3, 390-392 (1906).

KEYSER, L.D.: The etiology of urinary lithiasis: An experi-
mental study. Arch.Surg.(Am.) 6, 525-553 (1923).

- KEYSER, L.D.: Recurrent urolithiasis: Etiologic factors and clinical management. J.A.M.A. 104, 1299-1306 (1935).
- KING, J.S.Jr.: Etiologic factors involved in urolithiasis: A review of recent research. J.Urol. 97, 583-591 (1967).
- KOCH, F.E.: Tierexperimentelle Befunde am Gefäßsystem der Niere während der Harnsteinbildung. Arch.klin.Chir. 282, 954-964 (1955).
- KOCH, F.E. und HAASE, H.: Die Genese der Steinbildung in den Harnwegen nach den neuesten Forschungsergebnissen. Wildunger Hefte, Heft Nr.2, 37-49 (1953).
- LATHAM, J.E. and KING, J.S.Jr.: Patterns of urinary calcium excretion in normal subjects and in renal calculous disease J.Urol. 89, 541-545 (1963).
- KRAUSE, W. , MATHEIS, H. , WULF, K.: Fungaemia and funguria after oral administration of Candida albicans. Lancet 1, 598-599 (1969).
- KOCH, F.E.: Kritik der eigenen Untersuchungsergebnisse über die formale Genese der Harnsteine. Urol.int. 7, 91-95 (1958)
- HAASE, H.: Zur Morphologie der primären Formelemente bei der Harnsteinbildung. Urol.int. 7, 96-112 (1958).
- MATSUO, M.: Basic studies on the cause of urolithiasis. I.Stone-producing substances and experimental stone-formation with administration of drugs. Kyoto Acta Urol. (Kyoto) 12, 847-860 (1966).
- II.Experimental foreign-body stone formation. Kyoto Acta Urol.(Kyoto) 12, 861-868 (1966). Zit. nach Excerpta med.(Amst.), Sect.XXVIII 1 (1967).
- McCARRISON, R.: Further researches on stone. Indian J.M.Res. 18, 903-934 (1931).

- McMANUS, J.F.A.: Histological and histochemical uses of periodic acid. Stain Technol. 32, 99-108 (1948).
- MOWRY, R.W.: Improved procedure for the staining of acidic polysaccharids by MÜLLER's colloidal (hydrous) ferric oxide and its combination with the Feulgen and the periodic acid Schiff reaction. Lab.Invest. 7, 566-576 (1958).
- SNAPPER, J. , GECHMAN, E.: In: Treatment of urinary lithiasis. Edited by BUTT, A.J. ; Ch.C.THOMAS Publisher. Springfield, Illinois 1960.
- UEBEL, H.: Histologische Probleme der formalen Steingese. Urol.int. 7, 113-136 (1958).
- VERZAR, F.: Aufsaugung und Ausscheidung von Stärkekörnern. Biochem.Zschr. 34, 86-93 (1911).
- VOIGT, J.: Werden Stärkekörner durch die Niere ausgeschieden? Biochem.Zschr. 36, 397-400 (1911).
- VOLKHEIMER, G.: Nachweis von Stärke im Organismus und im Harn nach oraler Störkeeinnahme. Dtsch.Gesundh.wes. 15, 1298 - 1302 (1960).
- VOLKHEIMER, G.: Zur Resorption korpuskulärer Elemente durch die Darmschleimhaut und deren Ausscheidung im Harn. Dtsch.Gesundh.wes. 16, 1610-1611 (1961).
- VOLKHEIMER, G. und JOHN, H.: Beobachtungen über "Verunreinigungen" des Harnsediments. Dtsch.Gesundh.wes. 17, 620 - 621 (1962).
- VOLKHEIMER, G.: Über paracelluläre, chylöse Resorptions - mechanismen. Zschr.Ges.Inn.Med. 12, 949-952 (1963)
- VOLKHEIMER, G.: Durchlässigkeit der Darmschleimhaut für Großkorpuskuläre Elemente. Sonderdruck: Zschr.f.Gastro - enterologie, Jahrgang 2 (1964), Heft 2 S. 57-64.

Lebenslauf

Am 30. März 1945 wurde ich als Sohn des Kaufmanns,
Kurt Birkholz, in Hummelshain/Stadtroda geboren.

Bis zu meinem fünfzehnten Lebensjahr wohnte ich in
Ost-Berlin, wo ich auch die Schule besuchte. Am 15.

September 1960 verließ ich die DDR und kam nach West-
Berlin. In Berlin-Mariendorf besuchte ich die Eckener-
Schule und machte dort am 14. September 1964 das Abitur.

Da ich mich zum Medizinstudium entschlossen hatte,
reichte ich ein Zulassungsgesuch an der Freien Universität
Berlin ein und wurde am 22. Oktober 1964 immatrikuliert.

Ein Universitätswechsel erfolgte innerhalb meines Studiums
nicht. Während der Zeit meiner Angehörigkeit zur Freien
Universität Berlin, vom Wintersemester 1964/65 bis zum
Wintersemester 1970/71, legte ich termingerecht meine
Examina ab. Am 9. August 1965 die naturwissenschaftliche
Vorprüfung; am 17. August 1967 die ärztliche Vorprüfung;
am 12. Februar 1971 die ärztliche Prüfung. Alle drei Exa-
mina bestand ich mit dem Urteil - sehr gut -.

Am 25. März 1971 ließ ich mich exmatrikulieren. Seit dem
1. April 1971 bin ich als Medizinalassistent im Städtischen
Krankenhaus Spandau an der II. Inneren Abteilung tätig, die
unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. H. Pickert steht.
Meinen Wunsch zu promovieren, trug ich im Oktober 1968 Herrn
Prof. Dr. med. W. Brosig vor, der mich als Doktorand annahm.

Berlin, den 29.6.1971

Wolfgang Birkholz

